N° d'enregistrement
au C.N.R.S. : A.O. 1945

ARTICLE PRINCIPAL

Recouvrant en tout

LA THESE DE DOCTORAT ES SCIENCES NATURELLES

présentée

A LA FACULTE DES SCIENCES

de PARIS

par

Mlle Mehroo R. MOGUL

pour obtenir
le grade de Docteur Es-Sciences

Sujet de la Thèse : ETUDE DU LYMPHOME SPONTANE DES SOURIS DE LA LIGNEE SJL/J.

soutenue le 13 Decembre 1967 devant la Commission d'Examen

Mlle LE BRETON	Président
MM. LATARJET	Rapporteur
VIGIER	Examinateur
RUDALI	Membre invité

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

N° d'enregistrement
au C.N.R.S. : A.O. 1945

ARTICLE PRINCIPAL

Recouvrant en tout

LA THESE DE DOCTORAT ES SCIENCES NATURELLES

présentée

A LA FACULTE DES SCIENCES

de PARIS

par

Mlle Mehroo R. MOGUL

pour obtenir
le grade de Docteur Es-Sciences

Sujet de la Thèse : ETUDE DU LYMPHOME SPONTANE DES SOURIS DE LA LIGNEE SJL/J.

soutenue le 13 Decembre 1967 devant la Commission d'Examen

Mlle LE BRETON	Président
MM. LATARJET	Rapporteur
VIGIER	Examinateur
RUDALI	Membre invité

UNIV. LEIDEN
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546604_0088

Reprinted from

EUROPEAN JOURNAL OF CANCER

Vol. 3, No. 3, pp. 217-225

SUR QUELQUES CARACTERES DE LA MALADIE SPONTANEE DES SOURIS SJL/J

G. RUDALI et M. R. MOGUL

Laboratoire de Génétique de l' Institut du Radium,
Fondation Curie, Paris, France.

PERGAMON PRESS

OXFORD · NEW YORK · LONDON · PARIS

1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Europ. J. Cancer Vol. 3, pp. 217–225. Pergamon Press 1967. Printed in Great Britain

Sur Quelques Caractères de la Maladie Spontanée des Souris SJL/J

G. RUDALI et M. R. MOGUL*

Laboratoire de Génétique de l'Institut du Radium, Fondation Curie, Paris

Depuis quelques années, une nouvelle lignée de souris devient disponible pour les biologistes: la lignée SJL/J [1]. Créée au Roscoe B. Jackson Memorial Laboratory, Bar Harbor, Maine (Etats-Unis), le caractère essentiel de ces souris est leur tendance à présenter une maladie spontanée qui a été comparée à certaines formes de la maladie de Hodgkin de l'espèce humaine. Etant donné que l'affection de ces souris semble représenter le premier modèle animal ressemblant par certaines traits à la maladie de Hodgkin, il nous a paru particulièrement intéressant de faire son étude expérimentale.

Les géniteurs dont on a développé la lignée à Paris appartenaient à la génération F 33 de Bar Harbor et furent reçus il y a trois ans environ. A partir des quatre sœurs et des deux frères que nous avons reçus, on a développé un élevage qui atteint actuellement la génération F 10. Les souris qui ont servi à notre travail provenaient des cinq premières générations de notre laboratoire.

CARACTÈRES GÉNÉRAUX

Les souris SJL/J sont des albinos de taille moyenne. Leur reproduction est satisfaisante: des portées de 10 et 11 souriceaux sont fréquentes. Le cannibalisme est rare. La stérilité spontanée est exceptionnelle. Les femelles deviennent assez tôt fécondables, en moyenne vers le 47e jour. Mais il est à noter que les couples deviennent plus précocement stériles que dans la plupart des autres lignées.

Cependant, nous n'avons pas encore cherché à établir si ce fait procède des femelles ou des mâles. Le Tableau 1 indique quelques données issues de nos observations.

Les mâles ont une forte tendance à devenir batailleurs à partir de l'âge de 3 mois environ. Les batailles, souvent meurtrières, se déroulent uniquement entre mâles. De cette sorte, il nous est difficile de laisser en cohabitation, dans la même cage, plusieurs mâles, sans enregistrer en quelques heures une mortalité importante, ou du moins de grosses lésions cutanées avec leur cortège d'infections. La castration supprime la combativité.

Les géniteurs originaux, ainsi que leurs descendants jusqu'a ce jour, étaient toujours en

Tableau 1. *Quelques caractères généraux de souris femelles SJL/J en comparaison avec celles de quatre autres lignées*

Lignées	Age en jours 1e fécond.	Age en jours dernière fécond.	Poids moy. en g.	Stérilité p. 100
SJL/J	47,3	208	22,4	3
C 57BL	50,3	251	24,7	5
XVII/G	51,7	286	26,1	2
AkR	51,6	/	35,4	3
R III	47,1	/	23,2	3

*Boursière du Gouvernement français. Adresse permanente: Indian Cancer Research Center, Parel, Bombay, Inde.

parfaite santé. Aucune épidémie et aucun phénomène pathologique infectieux particulier n'ont été observés au cours des trois dernières années. En dehors des lymphomes, qui font l'objet principal de ce travail, aucune tumeur ne survint chez les animaux de l'élevage général restés en simple observation durant toute la vie: ni tumeurs mammaires, ni adénomes pulmonaires, ni tumeurs des glandes sexuelles, ni ostéomes. En revanche, de nombreuses souris mortes après l'âge de 6 mois, avec ou sans signes de lymphomes, eurent des néphroscléroses et parfois des reins polykystiques. L'amyloïdose du foie, de la rate et des reins est également fréquente chez les souris vieillissantes.

LES LYMPHOMES

De nombreuses souris présentent spontanément, vers l'âge de 10 mois, des adénopathies généralisées. Chez les 200 souris ayant servi à nos statistiques, 109 eurent cette maladie (54,5%). Les adénopathies sont nettement plus fréquentes chez les femelles que chez les mâles. Le Tableau 2 indique que cette différence est hautement significative. Il n'en est pas de même de la différence des survies. La Fig. 1 montre, à l'aide d'un histogramme, les survies par tranche d'âge (mois) des souris ayant eu des lymphomes.

Les examens systématiques des animaux ont montré que, dans presque tous les cas, la lésion initiale se trouve apparemment au niveau du ganglion mésentérique. La survie moyenne des souris à partir du jour où l'adénopathie mésentérique devient palpable est de 3 mois et demi.

Tableau 2. *Lymphomes spontanés de souris SJL/J*

Sexes	Nombre de souris	Nombre de lymphomes	Lymphomes p. 100	Survies moy. des tumorales en jours
Femelles	131	92	70	388
Mâles	69	17	25	334

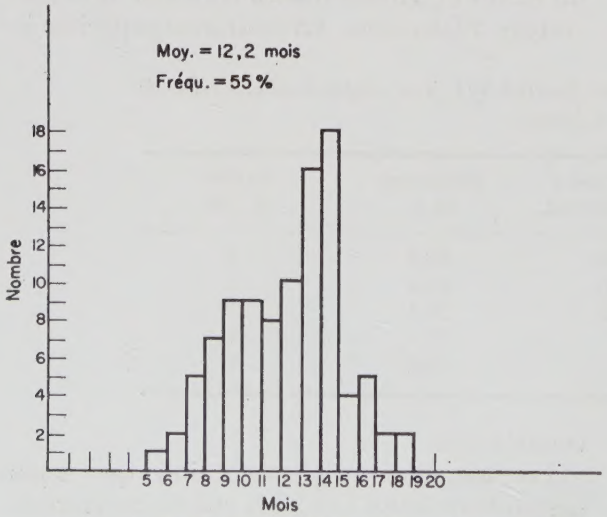

Fig. 1. *Survies des souris SJL/J ayant eu des lymphomes.*

1. *Caractères macroscopiques*

L'affection des souris SJL/J est avant tout d'origine intra-abdominale et se distingue ainsi des leucoses des souris Ak, qui sont pratiquement toujours à point de départ thymique, ou celles des C58 qui débutent, habituellement dans les ganglions superficiels.

Les premières lésions apparaissent au niveau du ganglion mésentérique. Dans des stades plus avancés, on note un envahissement des plaques de Peyer (souvent très volumineuses), puis des ganglions lombaires et surrénaliens, et, assez tardivement, de ceux des territoires superficiels. Le thymus reste longtemps indemne, mais, dans 70% des cas généralisés, il est augmenté de volume et peut alors atteindre les mêmes dimensions que dans les leucoses lymphoïdes des souris Ak. On observe alors les troubles respiratoires habituels à ces sortes de tumeurs, avec leur cortège de cyanose et d'anémie manifeste. La rate est la plupart du temps normale d'aspect et de taille, du moins au début. Mais, même dans les cas de lésions généralisées, les envahissements spléniques massifs sont rares. Les lésions hépatiques macroscopiques se présentent sous la forme de micronodules blancs ou jaunâtres, parsemant la surface de l'organe. La Fig. 2 montre une souris SJL/J atteinte de lésions typiques.

Les tumeurs ont l'aspect des hématosarcomes murins en général. Les adénopathies sont souvent énormes, surtout en l'absence d'envahissement du thymus. Les ganglions ont parfois 10 à 15 mm de diamètre. Leur couleur est jaunâtre, comme dans les leucoses lymphoïdes. Aucune chloroleucémie n'a été observée.

2. *Caractères microscopiques*

Afin d'éviter d'éventuelles confusions, les lésions des souris SJL/J seront désignées par le terme, assez impropre il est vrai, mais généralement accepté, de "lymphomes", en voulant désigner par là, non pas une origine lymphoblastique, mais ganglionnaire.

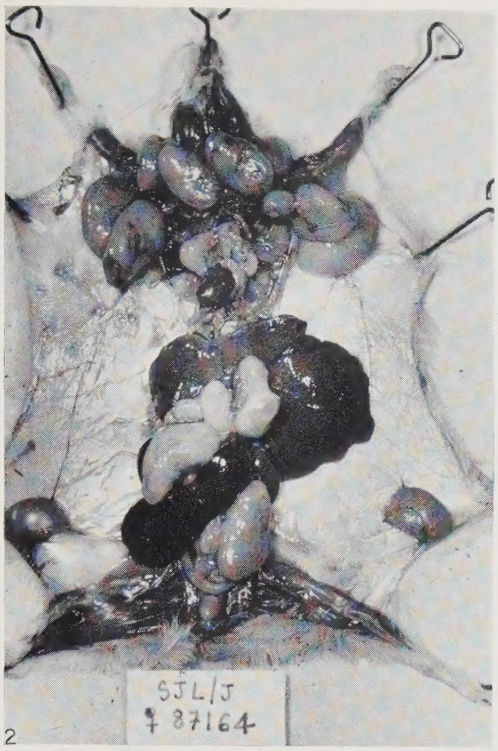

Fig. 2. Souris femelles SJL/J avec des lésions typiques. A noter le faible envahissement du thymus et l'importance des adénopathies intra-abdominales.

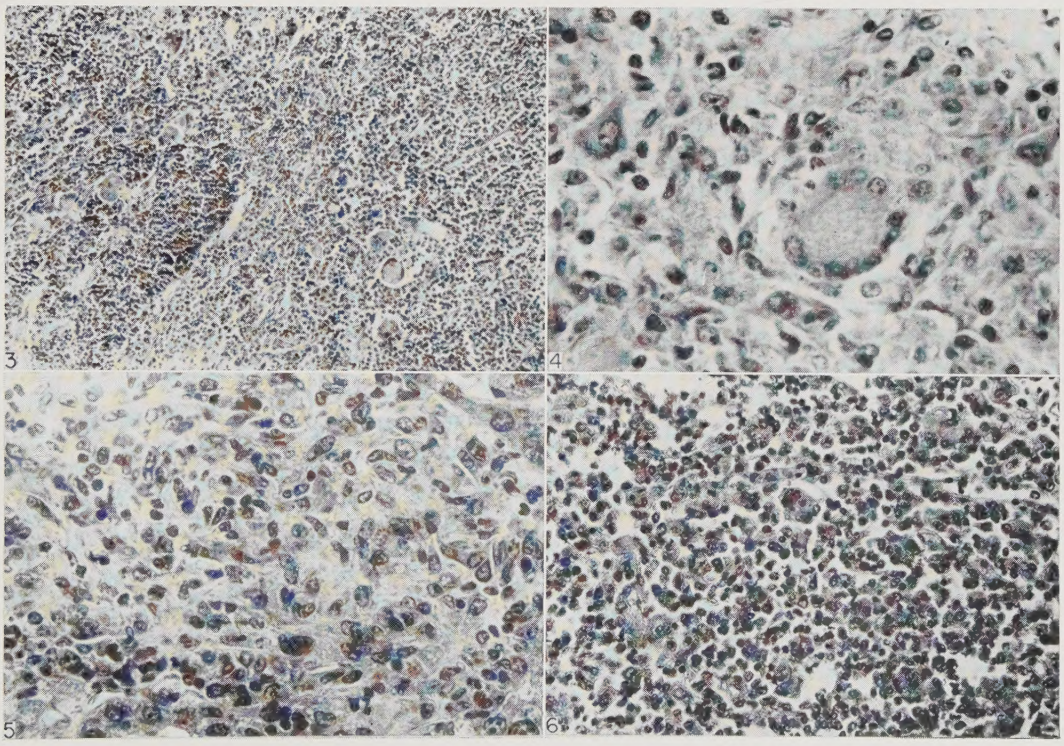

Fig. 3. Thymus à un faible grossissement. ×150. *A noter la présence de nombreuses cellules géantes à noyaux multiples.*

Fig. 4. Cellule géante multinucléée dans une plaque de Peyer. ×400.

Fig. 5. Nodule tumoral au niveau du foie d'une souris avec des adénopathies considérables. A noter le polymorphisme cellulaire. ×400.

Fig. 6. Lésion tumorale typique d'une souris SJL/J atteinte de la maladie spontanée. Partiecorticale du thymus. ×360.

(to face p. 218)

Ces lésions sont, la plupart du temps, des lésions à aspect de reticulosarcomes à prédominance histiocytaire et plasmocytaire. Elles sont rarement diffuses, mais se présentent sous la forme de nodules assez bien circonscrits. C'est le cas, en particulier, au niveau du foie, ou les plages tumorales, souvent juxta-vasculaires, alternent avec des zones de parenchyme glandulaire parfaitement normal. De même, au niveau des ganglions ou de la rate, on voit qu'au début les cellules tumorales forment des nodules à dimensions limitées, avant d'envahir la totalité de l'organe. Ces lésions se distinguent donc de celles qu'on observe dans les leucoses lymphoïdes des souris, où l'envahissement est diffus.

A un faible grossissement, ces nodules se présentent comme des plages uniformes, assez basophiles. Cependant, même au faible grossissement, on découvre, dans certains nodules, l'élément cellulaire qui semble être typique pour ces tumeurs: la cellule de Langhans. Ces cellules, souvent énormes, contiennent parfois une cinquantaine de noyaux (Fig. 3 et 4), disposés en couronne, et entourant un cytoplasme central, homogène et éosinophile. D'autres nodules sont totalement dépourvus de cellules de ce type. C'est surtout dans le ganglion mésentérique et dans le thymus que leur présence est constante. On n'a jamais observé, à leur proximité, de zones de caséification ou de nécrose, comme c'est le cas dans les follicules tuberculeux.

A un grossissement plus fort, on note que les tumeurs, en apparence homogènes, sont d'une architecture polymorphe. Si la trame est bien de nature réticulo-histiocytaire, l'envahissement par les cellules myéloïdes, mais surtout lymphoïdes et plasmocytaires, est constant, quoique parfois discret dans des viscères glandulaires comme le foie ou les reins. On trouve souvent des nodules dans les ovaires. Les surrénales, en revanche, restent indemnes.

La malignité des lésions nous paraît être assez limitée. Les mitoses typiques ou atypiques sont rares. Les monstruosités véritables sont exceptionnelles. Les Figs. 4–6 montrent les caractères histologiques essentiels de ces lymphomes.

Environ 14,7% (16 souris) des adénopathies avaient l'aspect de lymphoblastomes ressemblant en tous points à ceux qui surviennent chez les souris Ak. Deux autres avaient l'aspect de myéloblastomes.

3. *Caractères biologiques*

Les greffes — Vingt-trois animaux porteurs de grosses lésions macroscopiques ont été sacrifiés, et des fragments tumoraux, provenant de ganglions, du thymus et de la rate, ont été implantés, chaque fois, à 2 ou 3 souris isologues, âgées de 6 à 7 semaines.

Une seule de ces tumeurs a pu être transmise par la suite. Mais son examen histologique révéla qu'il s'agissait, non pas de la lésion du type habituel mais d'une leucose lymphoïde. Dans tous les autres cas, on n'a pas observé un développement tumoral local au cours d'une observation de 3 â 12 mois. Il est à noter cependant que parmi les 51 souris négatives de cette expérience, 30, c'est-à-dire 59%, eurent par la suite une, maladie généralisée. La survie moyenne de ces animaux avec des lymphomes fut de 270 jours, c'est-à-dire notablement moins longue qu'habituellement. Certains de ces lymphomes survinrent 3 à 4 mois après la greffe, c'est-à-dire à l'âge de 150 jours. On peut donc se demander si on doit considérer ces cas, en dépit de l'absence d'une tumeur locale, comme effectivement négatifs.

Recherche d'un facteur viral — On a préparé, à partir de tissus tumoraux provenant de 26 souris différentes, des extraits acellulaires selon la technique de Gross [2] qui sert depuis une dizaine d'années à nos propres expériences [3–5] Les extraits ainsi obtenus furent injectés à des souriceaux âgés de 12 à 24 hr, appartenant aux lignées suivantes: C57BL, AkR et SJL/J. La plupart des lymphomes apparus dans ces expériences furent greffés à des souris isologues afin de rechercher leur malignité.

Tableau 3. *Lymphomes de souris C57BL ayant reçu à la naissance un extrait acellulaire SJL/J*

Traitement	Nombre de souris	Nombre de lymphomes	Lymphomes p. 100	Survies moy. en jours (lymphomes)
Extrait	48	1	2	423
Témoins	25	1	4	398

Les Tableaux 3–5 montrent qu'aucune activité cancérigène ou leucémigène n'a pu être mise en évidence. Il nous semble donc improbable qu'un virus oncogène puisse être impliqué dans l'étiologie des lymphomes des souris SJL/J.

Essais d'accélération du syndrome SJL/J — Outre

Tableau 4. *Leucémies de souris AkR ayant reçu à la naissance un extrait acellulaire SJL/J*

Traitement	Nombre de souris	Nombre de leucémies	Leucémies p. 100	Survie moy. des leucém. en jours
Extrait	21	15	71	306
Témoins	20	16	80	349

Tableau 5. *Lymphomes de souris SJL/J surinfectées à la naissance avec un extrait acellulaire SJL/J*

Traitement	Nombre de souris	Nombre de lymphomes	Lymphomes p. 100	Survie moy. en jours (lymphomes)
Extrait	23	12	52	343
Témoins	22	12	54	377

la tentative d'accélération à l'aide d'extraits acellulaires provenant de tissus tumoraux SJL/J, on a essayé de modifier les latences ou les fréquences à l'aide de trois moyens:

(a) l'injection à la naissance d'un virus leucémigène d'activité connue;

(b) des irradiations répétées avec des rayons X, soit à partir de la naissance, soit à partir de l'âge de 30 jours.;

(c) l'administration quotidienne *per os* de méthylcholanthrène, au cours des trois premières semaines de la vie.

(a) Dans ces expériences, on a utilisé deux sortes de virus: D'une part le "passage G" de notre laboratoire [6]. Ce passage, qui contient le virus de Gross est similaire au "passage A" de cet auteur [7]. Il est actif pour les souris de la plupart des lignées jusqu'à présent étudiées [8]. D'autre part, un virus provenant à l'origine (1959) d'une chloroleucémie C57BL essentiellement myéloïde mise à notre disposition par Graffi* [9]. En fait, au cours des cinq dernières années, et pendant les passages successifs séparés sur des souris C57BL, XVII/G et RIII, les leucoses induites par ce virus ont changé leurs caractères. Actuellement, quelle que soit l'origine des souris, le passage de cet extrait produit invariablement des leucoses à cellules lymphoïdes ou à cellules-souches (Stemmzellen). Il est surinfectant pour les souris AkR et produit dans toutes les lignées des leucémies en deux à trois mois, chez 100% des animaux.

Les Tableaux 6 et 7 montrent les résultats obtenus. Il est à noter que toutes les leucoses précoces furent de la variété lymphoïde et transmissibles par des greffes cellulaires.

(b) Dans cette expérience, nous avons administré, selon une technique déjà décrite [10], quatre fois 175 r, à une semaine d'intervalle. Les irradiations furent commencées, soit à la naissance, soit à l'âge de 30 jours. Le Tableau 8 montre que la plupart des adénopathies observées chez les irradiées à partir de la naissance eurent de courtes latences. Toutes

Tableau 6. *Lymphomes de souris SJL/J ayant reçu à la naissance le "passage" G*

Traitement	Nombre de souris	Nombre de lymphomes	Lymphomes p. 100	Survie moy. en jours (lymphomes)
Passage G	19	13	68	170
Témoins	20	10	50	338

Tableau 7. *Lymphomes de souris SJL/J ayant reçu à la naissance le virus de Graffi*

Traitement	Nombre de souris	Nombre de lymphomes	Lymphomes p. 100	Survies moy. en jours (lymphomes)
Virus Graffi	37	37	100	63
Témoins	19	11	58	348

*Nous profitons des circonstances pour remercier le Professeur Graffi d'avoir mis à notre disposition le virus qui fut utilisé dans ces expériences.

celles qui purent être greffées ont provoqué des tumeurs malignes locales, en quelques jours (Fig. 7).

Chez les souris qui furent irradiées à partir de l'âge de 30 jours, les latences furent pratiquement les mêmes que chez les témoins. Cependant, sur les 14 lymphomes observés, 3 furent incontestablement d'origine lymphoblastique pure. Les autres avaient la structure polymorphe habituelle.

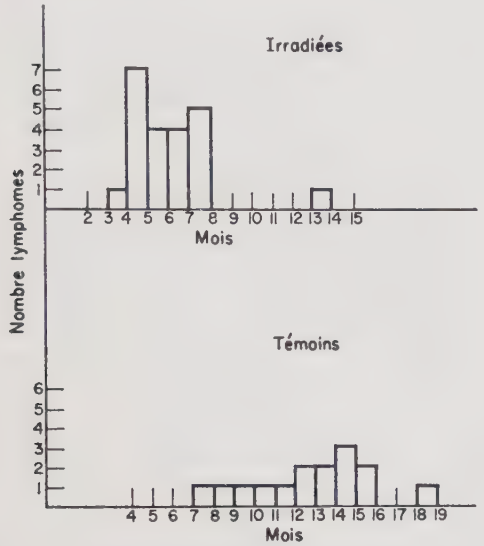

Fig. 7. Lymphomes de souris SJL/J irradiées depuis la naissance avec des rayons X et ceux des témoins.

pulmonaire, spontanément tardive et faible [11] et aussi la cancérogenèse mammaire des souris femelles RIII vierges [7].

Des mères SJL/J qui venaient de mettre bas une portée, reçurent pendant 20 jours, tous les jours, un gavage avec 0,5 mg de méthylcholanthrène. Le Tableau 9 montre les résultats obtenus dans cette expérience. Il semble, d'après ce tableau, que l'hydrocarbure, dans nos conditions, ne modifie pas la genèse habituelle des lymphomes. Mais en fait, 50% des adénopathies peuvent être considérées comme des lésions anormalement précoces. L'histologie de ces dernières a montré qu'il s'agissait là aussi de leucoses lymphoblastiques. Chaque fois que la greffe a été effectuée (cinq cas), elle était suivie d'un développement tumoral et d'adénopathies à distance. Les adénopathies tardives étaient, dans 16 cas sur 25, des réticulo-histiocytomes à envahissement plasmocytaire. Sept furent de structure lymphoïde et deux de nature indéterminée.

Il convient de noter également dans cette série la haute fréquence des tumeurs pulmonaires. Certaines de ces tumeurs furent observées chez des souris mortes avant l'âge de six mois.

DISCUSSION

Des souris de la lignée SJL/J ont servi à une

Tableau 8. Lymphomes de souris SJL/J ayant reçu 4×175 de rayons X

Traitement	Nombre de souris	Nombre de lymphomes	Lymphomes p. 100	Survies moy. en jours (lymphomes)
Irradiées depuis la naissance	34	22	65	179
Irradiées depuis l'âge de 30 jours	27	14	52	391
Témoins	29	15	51	381

(c) Du méthylcholanthrène a été administré à des souriceaux SJL/J par l'intermédiaire du lait maternel. On a montré qu'un tel traitement provoque chez les souris XVII/G une accélération importante de l'oncogenèse

série d'observations et d'expériences destinées à préciser la nature histologique des lésions et les facteurs étiologiques éventuels qui déterminent, chez 55% des animaux, des adénopathies généralisées, accompagnées d'infiltra-

Tableau 9. Lymphomes de souris SJL/J ayant reçu (per os) *du methylcholanthrene depuis la naissance*

Traitement	Nombre de souris	Nombre de lymphomes	Lymphomes p. 100	Survies moy. en jours (lymphomes)	Autres tumeurs
Gavées	81	44	54	320	31 T. pulmonaires (38%) 1 hépatome 1 carcinome gastrique
Témoins	84	45	53	391	0

tions du foie, de la rate, du thymus et des ovaires.

Une question qui nous a particulièrement préoccupés au cours de ces recherches était la similitude éventuelle de cette maladie avec certaines formes de la maladie de Hodgkin de l'espèce humaine.

La maladie de Hodgkin correspond, comme c'est bien connu, à un terme général qui englobe une série d'affections souvent fort diverses par leur aspect histologique, leur symptomatologie clinique et leur évolution [12–15, 17] et à laquelle un nombre considérable de mises au point fut consacré dans le passé. Lukes et Butler, dans une étude récente [18], qui fut remarquablement analysée par Rappaport et collab. [15], ont distingué six formes histologiques principales. Si on adopte sa classification, avec toute la circonspection nécessaire à une transposition de l'Homme à la Souris, on est autorisé à assimiler la lésion des souris SJL/J aux formes histiolymphocytaires qui furent décrites par divers auteurs sous des appellations variées. L'absence de cellules de Reed-Sternberg ne doit pas faire rejeter, à priori, ces lésions du groupe de la série hodgkinienne. Il suffit de se souvenir que, dans la monographie de Dunn [19], cet auteur a également identifié le type "B" de la souris comme une maladie hodgkinienne malgré l'absence de cellules de Sternberg. Il est, en revanche, peu probable que les cellules géantes des lésions des souris SJL/J, manifestement du type Langhans puissent être assimilées à la variété sternbergienne, dont elles ne possèdent aucun des caractères cytologiques.

Nous avons admis que les tumeurs SJL/J ne sont pas constituées par des cellules biologiquement malignes, dans le sens strict du terme. En effet, l'impossibilité de transmettre ces nodules par des greffes montre que le pouvoir prolifératif des cellules qui constituent la trame fondamentale de ces lymphomes est faible. D'ailleurs la croissance relativement lente des lésions chez les animaux atteints de la maladie spontanée, avec des survies parfois très longues (2 à 4 mois) à partir du moment où les premières adénopathies sont détectées, milite également en faveur de cette conception.

Un tel argument est, cependant, également impropre pour dénier aux lésions des souris SJL/J un lien, aussi lâche soit-il, avec la maladie de Hodgkin. Il est bien connu qu'il existe des formes cliniques de cette dernière qui sont d'une bénignité évidente ou du moins d'une évolution si lente, pouvant demander des décennies, qu'on est parfaitement autorisé à les considérer comme des tumeurs non malignes. De plus, l'extraordinaire et unique diversité morphologique qu'on observe dans les maladies de Hodgkin — Wallhauser [20] a trouvé dans la littérature plus de 50 dénominations différentes — font que la discussion sur la nature inflammatoire ou non cancéreuse de certaines formes de la maladie de Hodgkin est loin d'être close. Il n'est donc pas exclu que la maladie des souris SJL/J puisse servir de modèle animal pour les recherches sur la lymphogranulomatose humaine.

L'origine virale de ces lésions est, pour le moment, improbable. Malgré des tentatives réitérées, il ne nous a pas été possible de transmettre cette maladie à des souris C57BL ou AkR à l'aide de préparations acellulaires. De même, les tentatives de surinfection se sont soldées par des échecs, en ce sens qu'elles n'ont pas provoqué un phénomène d'accélération. Il convient d'ajouter que quelques examens de tissus ganglionnaires normaux de souris âgées de 5 à 6 mois ou d'animaux d'un an avec de nombreuses tumeurs n'ont pas révélé la présence de corpuscules viraux. De même, nous ne sommes pas parvenu à accélérer le processus pathologique par l'administration d'une série d'agents exogènes, à partir de la naissance: virus de Gross, virus de Graffi, rayons X ou méthylcholanthrène. Ces facteurs oncogènes ont provoqué, comme chez des souris d'autres lignées, des leucémies lymphoïdes et des tumeurs pulmonaires.

Un fait remarquable est le développement de lymphomes précoces généralisés chez des souris ayant été greffées avec des tumeurs spontanées. Chez ces souris, l'implant s'est résorbé en apparence sans laisser de trace. Il nous semble peu probable que ces lymphomes à latences courtes procèdent d'un mécanisme du type "greffe cellulaire".

En fait, nous n'avons pas d'argument logique à proposer pour les expliquer, à moins d'invoquer, en dépit de nos résultats, l'intervention d'un virus peu virulent ou trop dilué dans les cellules pour sa mise en évidence à l'aide d'extraits, ou les examens directs en microscopie électronique qui furent faits.

Il est possible, en effet, que le cytoplasme des cellules greffées qui posséderaient un virus puisse manifester, lors de sa lyse, une activité bien plus marquée qu'un extrait dont la préparation expose l'agent à de nombreux aléas.

En somme, ces lymphomes des souris SJL/J semblent appartenir effectivement à la vaste famille des maladies de Hodgkin. Leur origine virale nous semble actuellement improbable. On doit donc admettre, à défaut de mieux, et en

attendant d'autres recherches qui pourraient clarifier le problème, que le facteur étiologique principal de cette maladie est un déséquilibre constitutionnel du système réticulo-histiocytaire, tout en déplorant l'ambiguïté de ce terme. Il est vraisemblable, cependant, qu'un jour les recherches montreront que le facteur héréditaire que nous venons d'évoquer n'est qu'un terme d'attente, comme ce fut le cas, jadis, pour d'autres tumeurs murines spontanées, tels les adénocarcinomes mammaires ou les leucémies lymphoïdes.

Remerciements — Les examens au microscope électronique furent effectués par le Professeur M. Bessis et Mademoiselle Vinzent auxquels nous adressons nos plus vifs remerciements.

RESUME

1. *Les souris SJL/J présentent dans* 55% *des cas environ des lymphomes spontanés, après des latences de* 10 *mois environ. Ces lésions, à aspect de réticulo-histiocytoses, ne sont pas transmissibles par des greffes cellulaires.*

2. *Des extraits acellulaires préparés à partir de lésions avancées, n'ont pas provoqué un phénomène d'accélération chez les souris SJL/J les ayant reçus à la naissance. Ces mêmes extraits ne provoquent pas, chez les souris C57BL ou AkR, la maladie réticulo-histiocytaire. Des examens au microscope électronique n'ont pas montré la présence de virus dans les tissus non encore tumoraux ou dans les lésions avancées.*

3. *Les souris SJL/J sont très sensibles à l'action des virus leucémigènes Gross et Graffi qui produisent des leucoses lymphoïdes greffables chez ces animaux après, deux à cinq mois de latence.*

4. *L'irradiation de ces souris, à partir de la naissance, n'augmente pas la fréquence et ne raccourcit pas la latence de la maladie habituelle, mais provoque des leucoses lymphoïdes greffables. Les irradiations similaires, commencées à l'âge de* 30 *jours, ne semblent pas modifier notablement la fréquence et la latence normales.*

5. *L'administration de méthylcholanthrène* per os, *par l'intermediaire du lait maternel à partir de la naissance, provoque l'apparition de nombreuses leucémies lymphoïdes à courte latence (avant l'âge de* 5 *mois), de même que des tumeurs pulmonaires.*

6. *Ces résultats sont discutés en essayant de déterminer les degrés de similitude ou du moins d'analogie de ces lésions avec celles de la maladie de Hodgkin de l'espèce humaine.*

SUMMARY

1. *Fifty-five per cent of SJL/J mice develop spontaneous lymphomas after an approximate latent period of* 10 *months. These are lesions of the reticulum cell and histocytic type. and they are not transmissible by cellular grafts.*

2. *Cell-free extracts, prepared from advanced lesions, did not produce the phenomenon of acceleration in SJL/J mice that had received them at birth. The same extracts did not produce any reticulo-histocytic disease in C57BL or AkR mice. Electron microscopic examinations did not reveal the presence of viruses in the not yet malignant tissues or in advanced lesions.*

3. *SJL/J mice are very responsive to the action of Gross and Graffi leukaemogenic viruses inducing lymphoid leukaemias which can be transmitted by grafting to these animals after a latent period of* 2 *to* 5 *months.*

4. *Irradiation of these mice, from birth, does not increase the frequency nor shorten the latency of the usual disease, but it induces graft transmissible lymphoid leukaemias. Similar irradiations, given at age* 30 *days, do not seem to modify notably the normal frequency and latency.*

5. *The oral administration of methylcholanthrene, by means of maternal milk, produces lymphoid leukaemias with a short latency (before age* 5 *months) as well as pulmonary tumours.*

6. *These results are discussed in relation to a possible similarity, or at least of an analogy, of these lesions with those of human Hodgkin's disease.*

ZUSAMMENFASSUNG

1. *Rund* 55% *der SJL/J-Mäuse weisen, wenn sie ein Alter von ungefähr* 10 *Monaten erreicht haben, Spontanlymphome auf. Diese Tumoren, die dem Aussehen nach an Retikulohistiozytosen erinnern, sind durch zelluläre Transplantate nicht übertragbar.*

2. *Zellfreie Extrakte aus solchen Lymphomen in fortgeschrittenem Stadium wurden SJL/J-Mäusen bei der Geburt injiziert. In der Folge wurden keine Akzelerations-phänomene hervorgerufen. Bei C57BL- oder AkR-Mäusen bewirken diese Extrakte keine retikulohistiozytäre Erkrankung. Mit elecktronenmikroskopischen Untersuchungen konnten weder in den noch nicht neoplastisch veränderten Geweben noch in den fortgeschrittenen Tumoren Viren festgestellt werden.*

3. *SJL/J-Mäuse sind sehr empfindlich gegenüber den leukämogenen Viren von Gross und Graffi, die bei diesen Tieren nach einer Latenzzeit von zwei bis fünf Monaten eine transplantable lymphatische Leukose hervorrufen.*

4. *Die Bestrahlung solcher Mäuse von Geburt an erhöht die Häufigkeit der Lymphome nicht und kürzt auch die Zeitspanne bis zu deren Auftreten nicht ab, hingegen ruft sie transplantable lymphatische Leukosen hervor. Gleichartige Bestrahlung vom* 30. *Lebenstag an scheint auf die Häufigkeit und den Zeitpunkt des Auftretens der Lymphome auch keinen nennenswerten Einfluss zu haben.*

5. *Die orale Verabreichung von Methylcholanthren von Geburt an, auf dem Weg über die Milch des Muttertieres, bewirkt bei einem hohen Prozentsatz der Jungtiere frühzeitig (vor dem sechsten Lebensmonat) auftretende lymphatische Leukämien und Lungentumoren.*

6. *Bei der Diskussion dieser Befunde wird versucht, den Grad der Aehnlichkeit oder doch wenigstens der Vergleichbarkeit der beschriebenen Läsionen mit denen des Morbus Hodgkin beim Menschen zu bestimmen.*

BIBLIOGRAPHIE

1. E. D. Murphy, Replica of Hodgkin's disease in SJL/J mice. *Ros. B. Jackson Mem. Lab., Ann. Report* **34,** 26 (1962/63).
2. L. Gross, "Spontaneous" leukemia developing in C 3H mice following inoculation, in infancy, with Ak-leukemic extracts, or Ak-embryos. *Proc. Soc. exp. Biol., N.Y.* **76,** 27 (1951).
3. G. Rudali, J. F. Duplan et R. Latarjet, Latencę des leucoses chez des souris Ak injéctees avéc un extrait leucémique acellulaire Ak. *C.R. Acad. Sci., Paris* **242,** 837 (1956).
4. G. Rudali, J. F. Duplan et R. Latarjet, Leucémogénèse chez des souris AkR, injectées à la naissance avec un extrait leucémique aqueux isologue. *Bull. Cancer* **44,** 440 (1957.)
5. G. Rudali et P. Jullien, Etude du "facteur de résistance maternelle" contre les leucémies spontanées ou provoquées par un extrait leucémique. *C.R. Acad. Sci., Paris* **253,** 1229 (1961).
6. P. Jullien et G. Rudali, Isolement et entretien par surinfections successives (passage G) d'un agent leucémigène de souris AkR, régulièrement actif. *C.R. Acad. Sci., Paris* **250,** 1588 (1960).
7. L. Gross, Development and serial cell-free passage of a highly potent strain of mouse leukemia virus. *Proc. Soc. exp. Biol., N.Y.* **94,** 767 (1957).
8. G. Rudali, Résultats inédits.
9. A. Graffi, H. Bielka et F. Fey, Leukämieerzeugung durch ein filtrierbares Agens aus malignen Tumoren. *Acta Haemat.* **15,** 145 (1956).
10. P. Jullien et G. Rudali, Leucoses précoces apparaissant chez les souriceaux et les jeunes adultes AkR exposés aux rayons X. *Bull. Cancer* **51,** 147 (1964).
11. G. Rudali, N. Yourkovski et L. Julliard, Influence de l'hérédité sur l'oncogénèse pulmonaire spontanée et provoquée chez les souris. *Bull. Cancer* **49,** 270 (1952).
12. P. J. Dawson et C. V. Harrison, A clinicopathological study of benign Hodgkin's disease. *J. clin. Path.* **14,** 219 (1961).
13. R. J. Lukes, Relationship of histologic features to clinical stages in Hodgkin's disease. *Amer. J. Roentgenol.* **90,** 944 (1963).
14. C. V. Harrison, Benign Hodgkin's disease. *J. Path. Bact.* **64,** 513 (1952).
15. H. Rappaport, W. J. Winter et E. B. Hicks, Follicular lymphoma. A reevaluation of its position in the scheme for malignant lymphoma, based on a survey of 253 ccases. *Cancer* **9,** 792 (1956).
16. C. J. E. Wright, The benign form of Hodgkin's disease (Hodgkin's paragranuloma). *J. Path. Bact.* **80,** 157 (1960).
17. R. J. Lukes et J. J. Butler, The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* **26,** 1063 (1966).

18. H. RAPPAPORT, Discussion on : The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* **26,** 1082 (1966).
19. Th. B. DUNN, Normal and pathologic anatomy of the reticular tissue in laboratory mice. *J. nat. Cancer Inst.* **14,** 1281 (1954).
20. A. WALLHAUSER, Hodgkin's disease. *Archs Path.* **16,** 522 et 672 (1933).